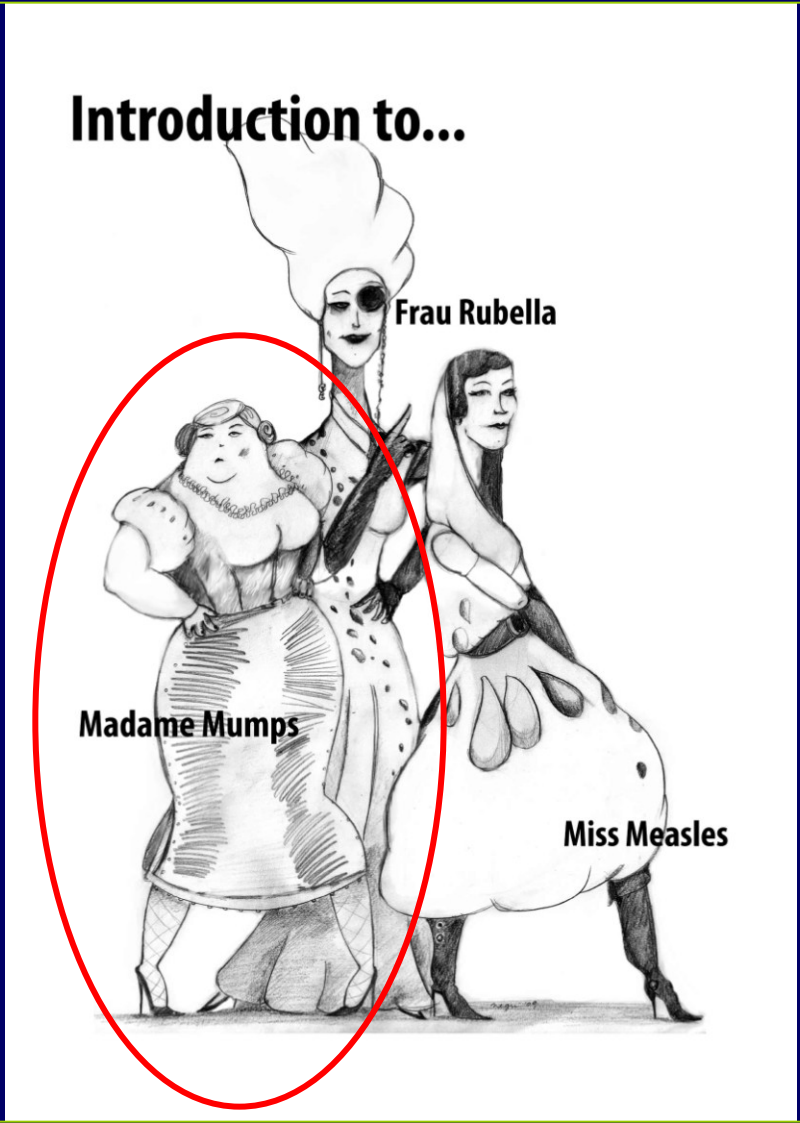
25 jaar mazelen-bof-rubella vaccinatie

Epidemiologische and immunologische bedenkingen Over bof

Corinne Vandermeulen
Dienst Jeugdgezondheidszorg – K.U.Leuven

Promotor: Prof. dr. Karel Hoppenbrouwers
Co-promotoren: Prof. dr. Geert Leroux-Roels
Prof. dr. Pierre Van Damme

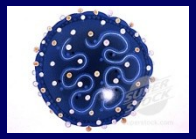
Inleiding in …



en vaccinologie

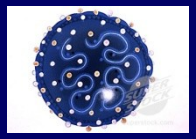
Vaccinologie in een notendop

Virus



Vaccinologie in een notendop

Virus

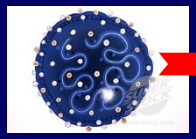


Bof virus

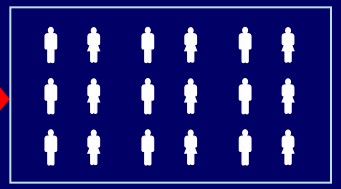
- Lid van rubulavirus genus van de paramyxoviridae familie (mazelen, griep, …)
- RNA-virus
- 2 glycoproteinen aan de oppervlakte (HN and F)

Vaccinologie in een notendop

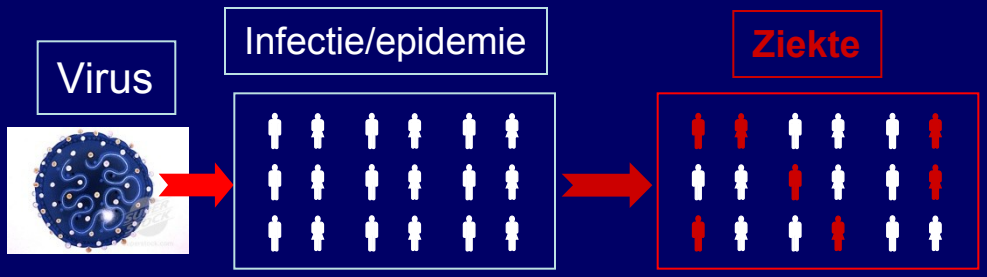
Virus



Infectie/epidemie

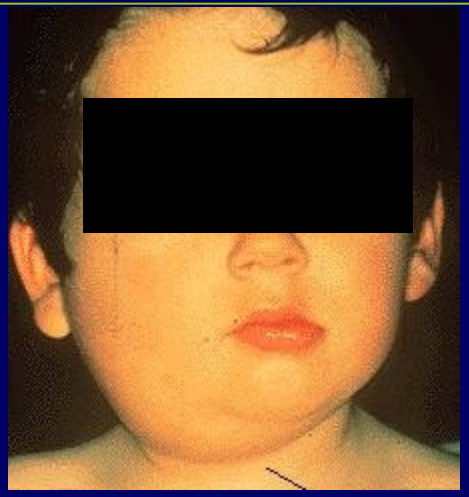


Vaccinologie in een notendop

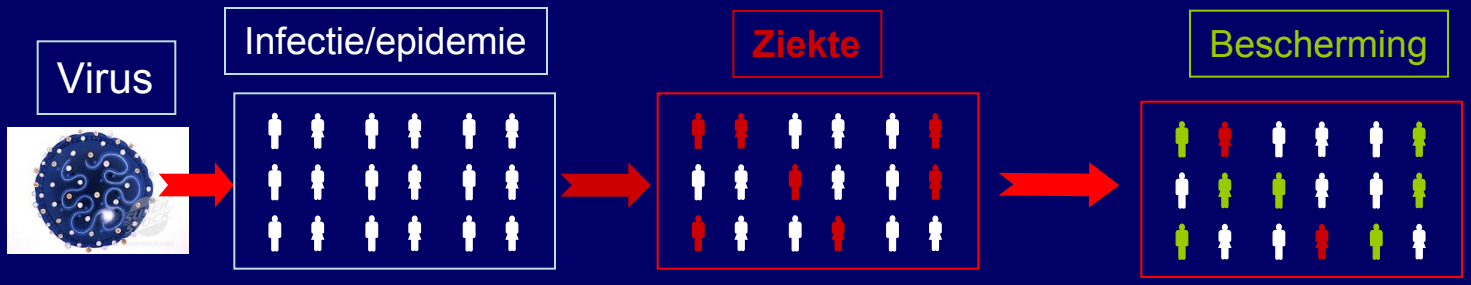


Bof pathogenese en diagnose

- Bovenste luchtweginfectie
- Uni- of bilaterale parotitis
- Incubatie periode: 16 - 18 days
- Meestal zelf-limiterend
- Complicaties:
  - orchitis (up to 37%)
  - oophoritis (4%)
  - pancreatitis (4%)
  - meningoencephalitis (0.1%)
  - sensorineural doofheid (0.05%)

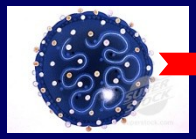


Vaccinologie in een notendop

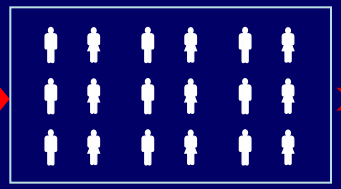


Vaccinologie in een notendop

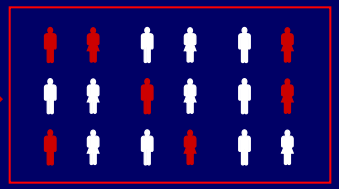
Virus



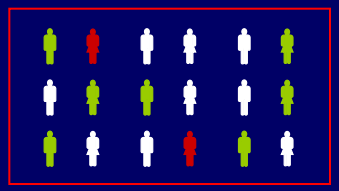
Infectie/epidemie



Ziekte



Bescherming

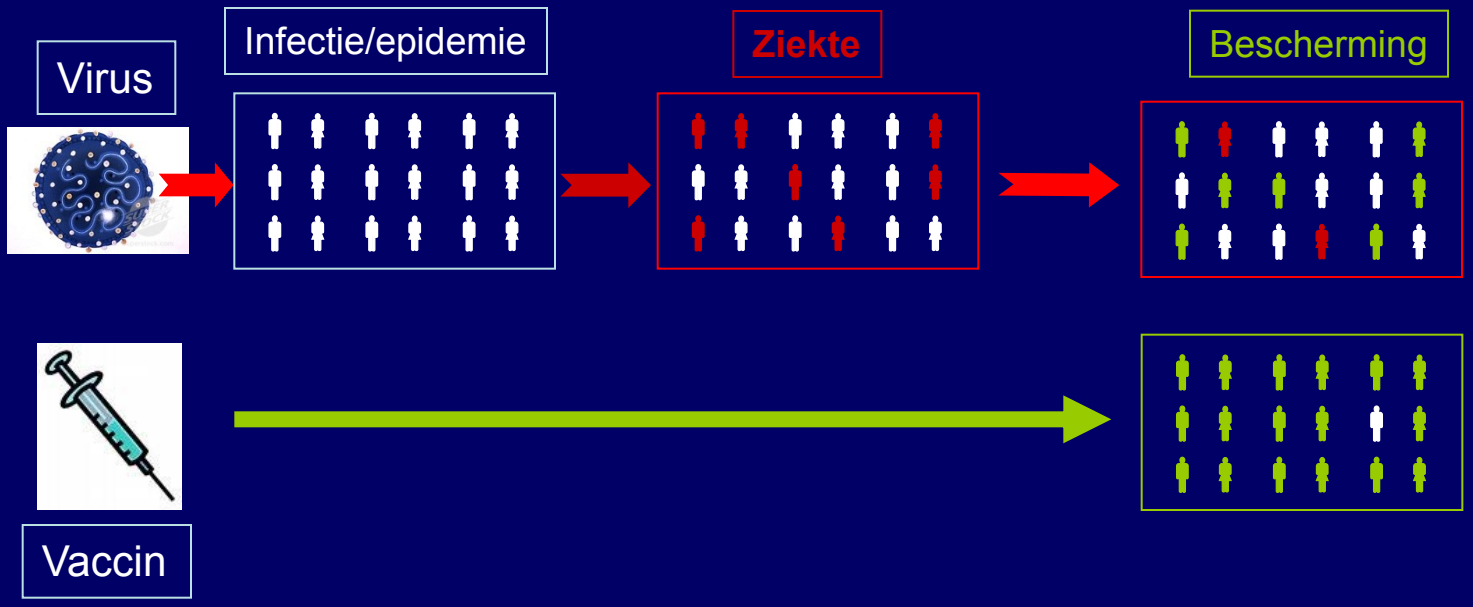


Vaccin

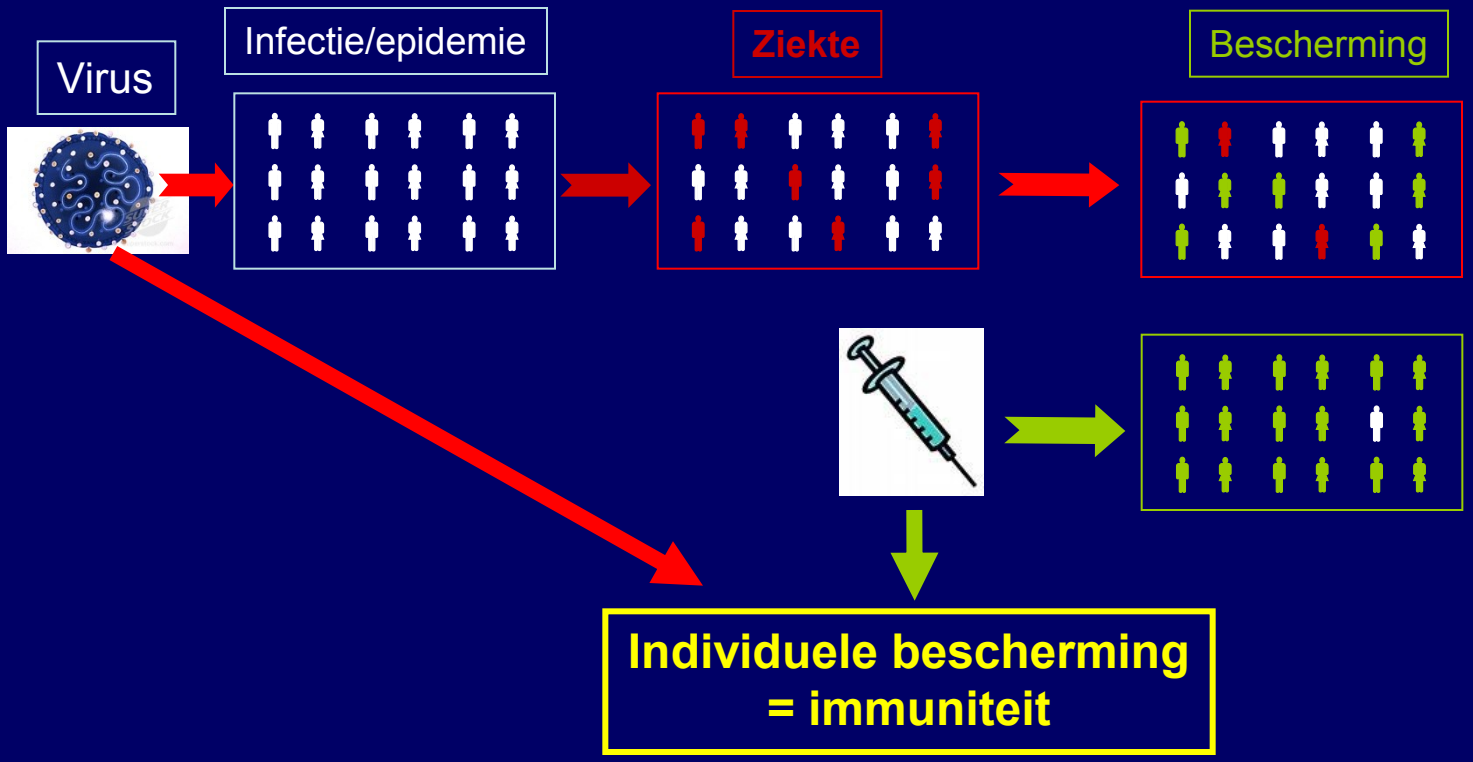
Bofvaccin

- Alleen levend afgezwakte bof vaccins
- Eerst ontwikkeld in 1963
- Meestal gecombineerd met mazelen en rubella vaccins (MMR - vaccine)
- Nevenwerkingen: koorts, prikkelbaarheid, parotitis, rash, jeuk
- Huidige aanbeveling in België:
    - 12 maanden en 10-12 jaar (5e leerjaar)

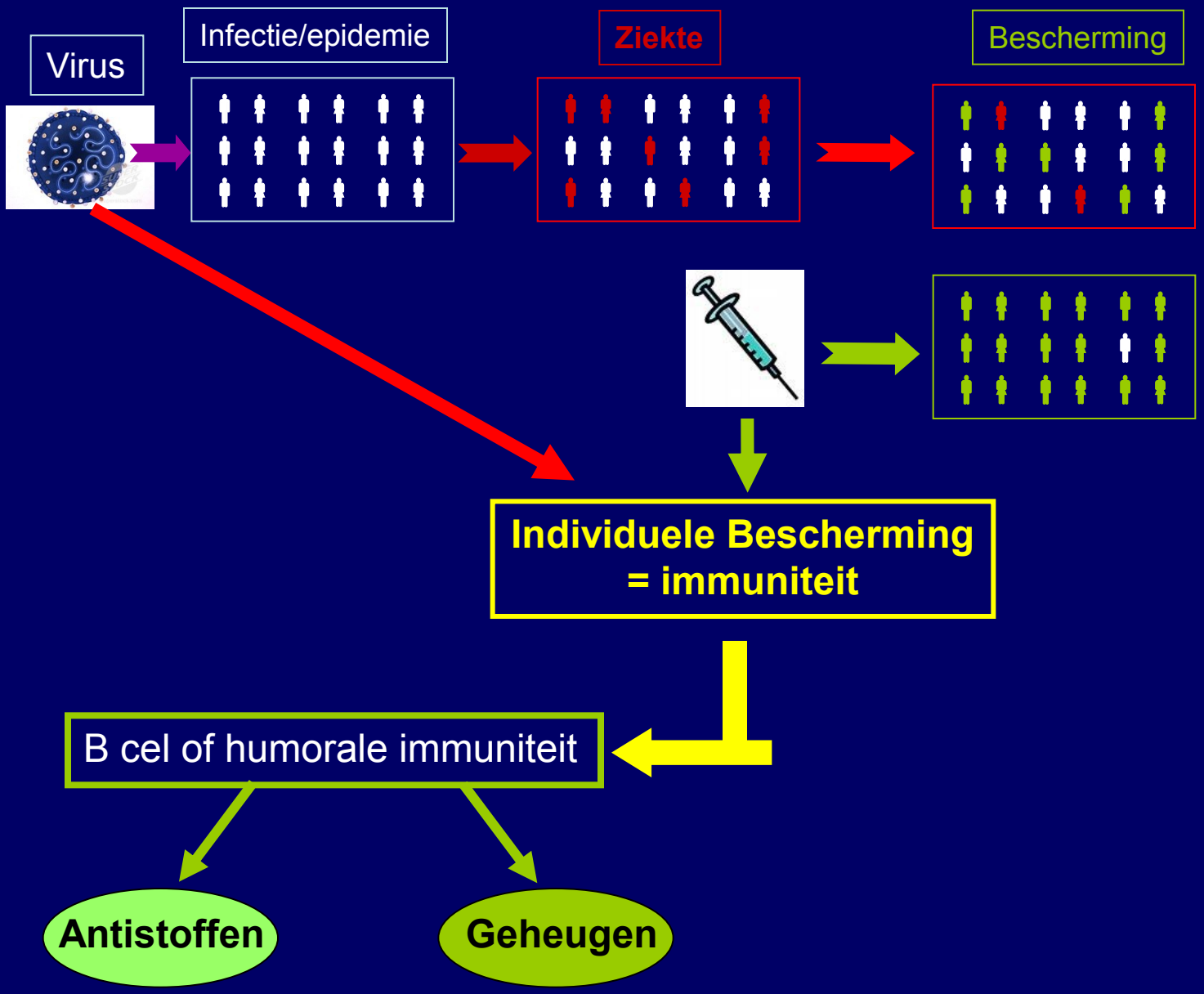
Vaccinologie in een notendop



Vaccinologie in een notendop



Vaccinologie in een notendop



Bof humorale immuniteit na vaccinatie

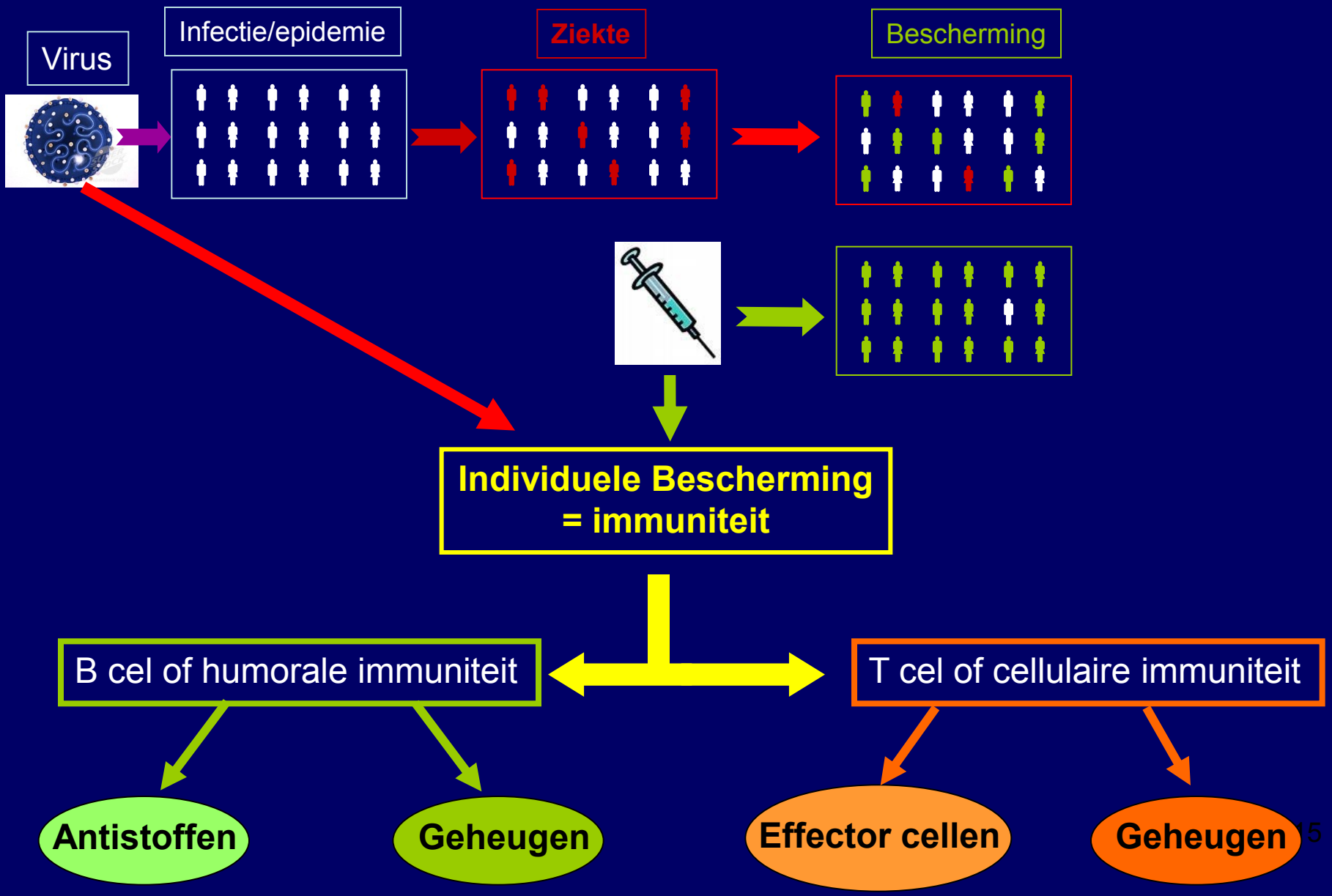
- Kort na vaccinatie: 94.4 – 96.8% ontwikkelt antistoffen

- Aanwezigheid van antistoffen na 1 MMR-dosis op 12-15 mo:
  - 4-7 jr post-vaccinatie: 75 – 93% seropositiviteit
  - 10 jr post-vaccinatie: 73% seropositiviteit

➔ 2e dosis werd ingesteld als 'catch-up'

- Aanwezigheid na 2e dosis: antistoffen verdwijnen tot slechts 74% seropositiviteit 14 jr na de 2e dosis

Vaccinologie in een notendop

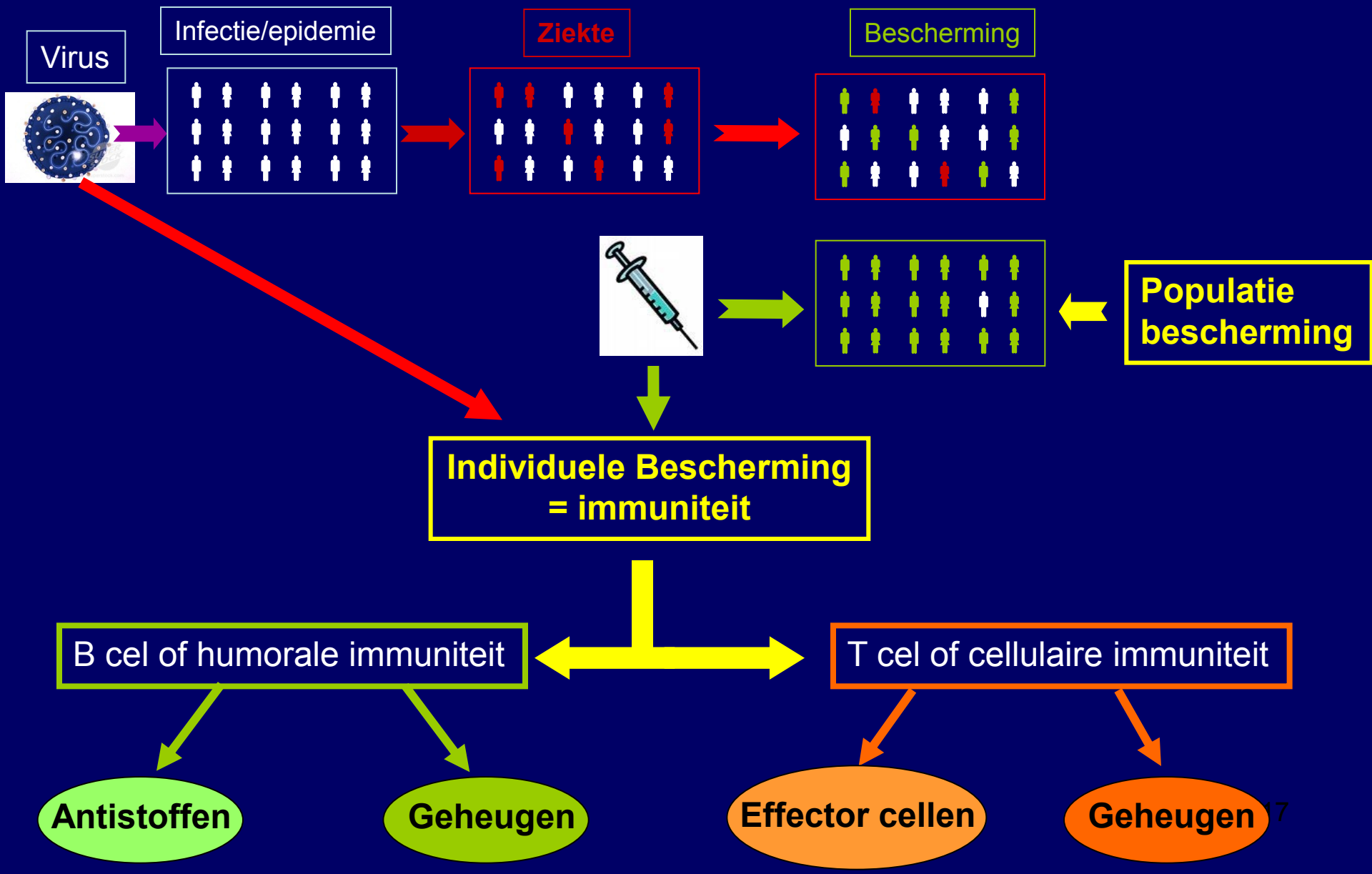


Bof T Cel-gemedieerde Immuniteit (CMI)

- T-cellen bevordert de eliminatie van het virus door opruiming van cellen die geïnfecteerd zijn
- Noodzakelijk voor bescherming tegen ernstige vormen van bof en tegen verwikkeling
- Geen correlatie tussen vaccin-geïnduceerde antistoftiters en T Cel-gemedieerde Immuniteit (CMI)

- Aanwezigheid van CMI:
  Finse studie: 98% had nog T cell immuniteit 14 jr na de 2^{e} dosis

Vaccinologie in een notendop



Efficaciteit en effectiviteit van het Bof vaccin

- Vaccin efficaciteit in klinische studies: >95%
  - Gemeten kort na vaccinatie: weinig studies werden uitgevoerd

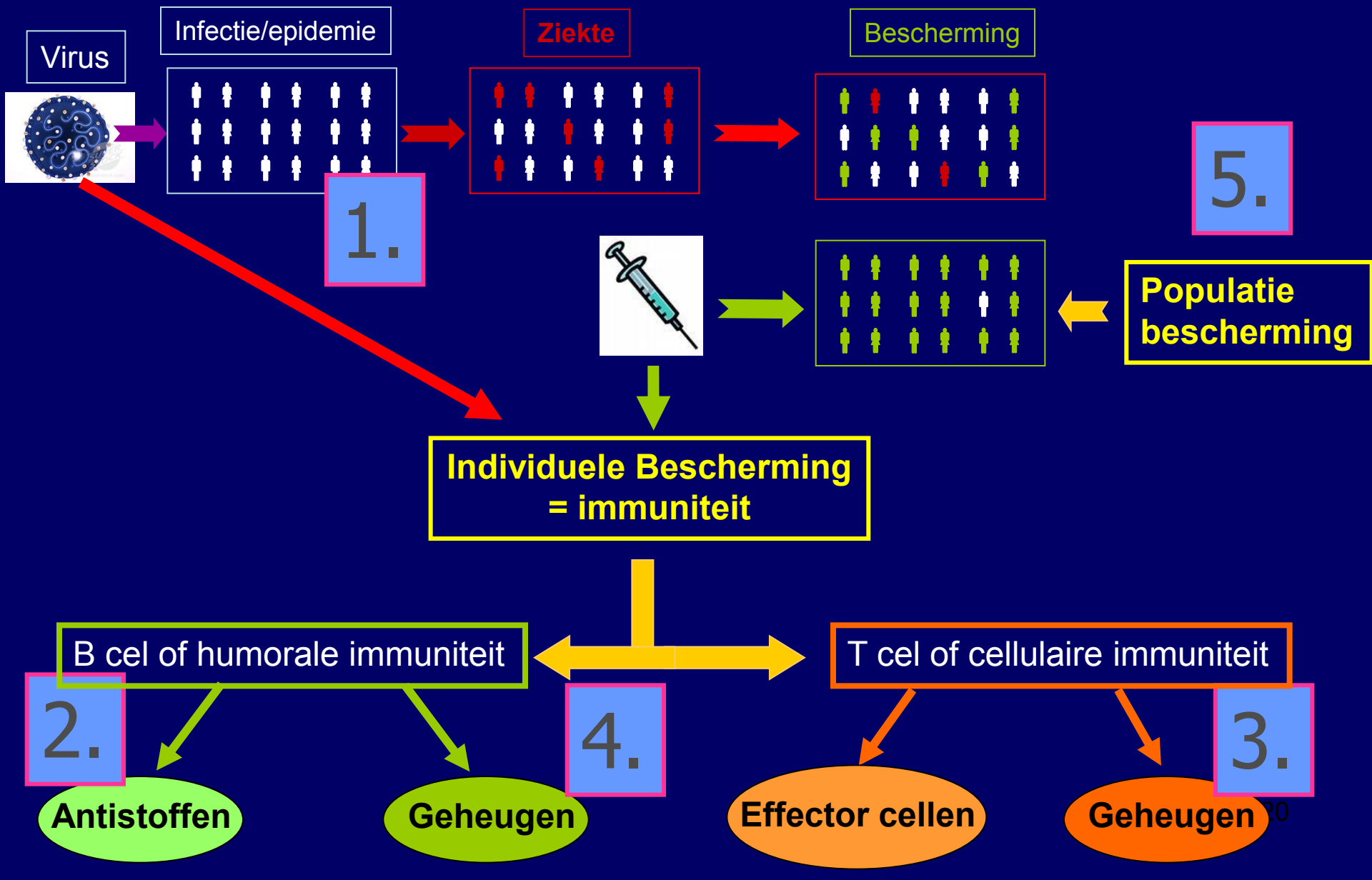
- Vaccin effectiviteit is gebaseerd op studies van epidemieën
  - Consistent lagere effectiviteit gemeten tijdens epidemieën

Bof epidemiologie

- Pre-vaccinatie tijdperk:
  - Jaarlijkse incidentie in België:
    500-1100 per 100 000 inwoners
  - Typische voorkomen tussen 5-9 jaar

- Post-vaccinatie tijdperk:
  - België: ↓ incidentie tot 70 gerapporteerde gevallen per jaar in alle leeftijdsgroepen
  - Leeftijd waarop bof voorkomt ↑ wat aanleiding geeft tot meer complicaties

Vaccinologie in een notendop



1.

Epidemie van bof in een gevaccineerde schoolpopulatie: een gevolg van vaccin falen?

Methoden

- Alle scholen in de omgeving van Brugge met minimum 1 melding van bof (school jaar 1995/1996)
- Vragenlijst werd uitgedeeld aan ouders in juni 1996
- Gevalsdefinitie: elke ziekte met uni- or bilaterale parotitis gedurende minimum 2 dagen zonder andere duidelijke oorzaak
- Serologische bevestiging en epidemiologische link werden ook in rekening genomen
- Alle vaccinatiegegevens werden dubbel gecontroleerd in de medische dossiers van het toenmalige MST

Resultaten

School	1	2	3	4	5	6	7	Totaal
Aantal lln met vragenlijst	241	317	77	178	113	315	602	**1843**
Aantal lln met vaccinatie geg	235	317	77	177	112	314	593	**1825**
Vaccinatie coverage bij start epidemie (%)	83.4	92.1	81.8	94.4	93.1	93.9	92.0	**91.8**
N bofgevallen 95/96	19	43	10	13	3	15	2	**105**
% bofgevallen tijdens epidemie	7.9	13.6	13.0	7.3	2.7	4.8	0.3	**5.7**

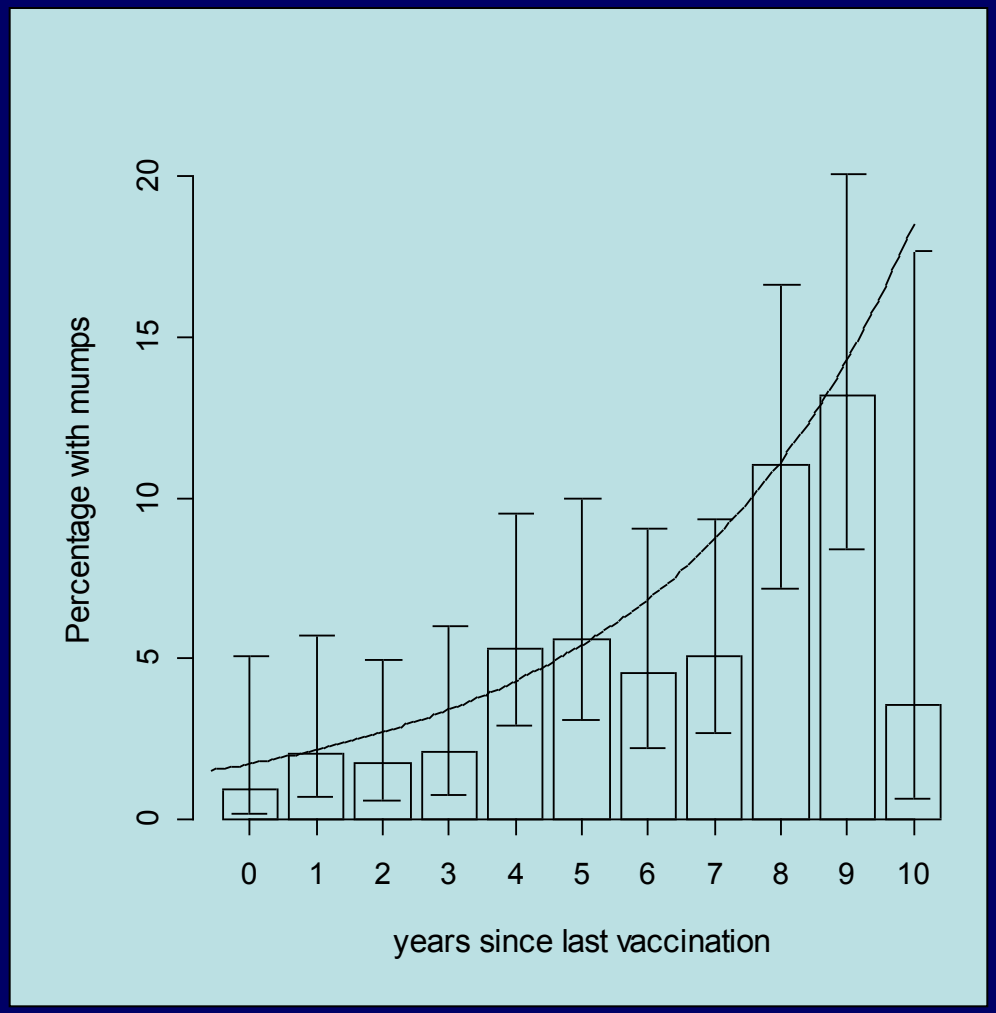
Resultaten

- 5.2% gevaccineerde kinderen ontwikkelden bof
  14.4% niet-gevaccineerde kinderen ontwikkelden bof

- Odds Ratio om bof te hebben na vaccinatie = 0.33

Vaccin efficaciteit = 64.0%

Discussie



Percentage kinderen met bof volgens het aantal jaren tussen vaccinatie en epidemie

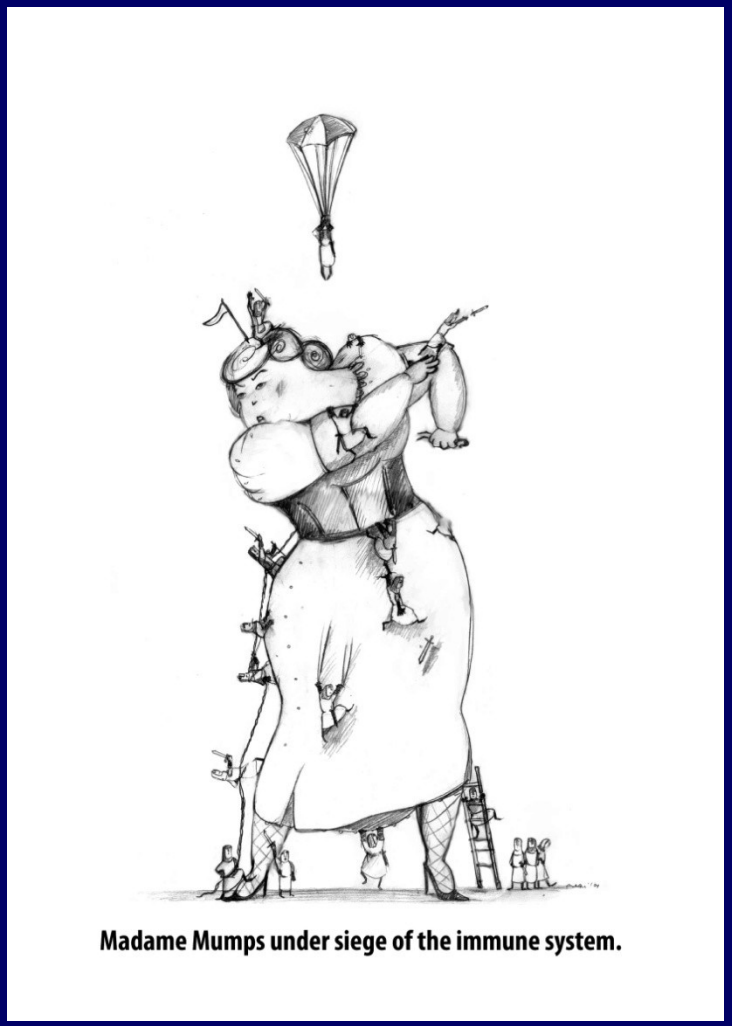
⇩

Risico om bof te krijgen ↑ met ↑ tijdsinterval gerekend vanaf de laatste vaccinatie

⇩

Secondair vaccin falen of ↓ van antistoffen

2. Lange-termijn humorale immuniteit



Hoe lang blijven antistoffen aanwezig na vaccinatie?

Materiaal en methoden

- 128 studenten (18-23 jr) met minimum 1 bofvaccin
  - 45 (34.9%) kregen 1 dosis bof vaccin
  - 83 (65.1%) kregen 2 dosissen bof vaccin
- Definities:
  - 1 Dosis groep: 1 dosis <3 jarige leeftijd
  - 2 Dosis groep: 2^{e} dosis <13 jaar
- Gemiddelde leeftijd was niet verschillend tussen 2 groepen
- Tijdsinterval tussen laatste vaccinatie en bloedafname
  - 1 Dosis groep: 19.01 jaar
  - 2 Dosis groep: 7.87 jaar

Resultaten

Percentage studenten met seropositieve, equivocal of seronegatieve antistof titers en GMT voor bof volgens het aantal bof vaccins

	Seropositief	Equivocal	**Seronegatief**	GMT (95%CI)
Cut off levels	≥ 500 titers	230-499 titers	**< 230 titers**	
1 dosis groep (n = 45)	55.6%	15.5%	**28.9%**	542.7 (374.4 – 786.6)
2 dosis groep (n = 83)	67.5%	24.1%	**8.4%**	923.1 (735.1 – 1159.1)

Bof seropositiviteit (1 vs 2 dosissen): p = 0.009
Bof GMT: p = 0.013

Discussie

- Antistoffen zijn het eerste verdedigingsmechanisme tegen pathogenen en spelen een belangrijke rol in de onmiddellijke bescherming
- 19 jr na 1 dosis: 28.9% seronegatief
  8 jr na 2 dosissen: 8.4% seronegatief

⇩

- Tweede dosis is nodig voor lange termijn bescherming in afwezigheid van stimulatie v immuungeheugen dr bofvirus
- Maar: slechts 67.5% heeft beschermende titers 8 jaar na 2 dosissen
- Hoe zit het met T cellen?

3.

Evaluatie van **cellulaire immuniteit** tegen bof in gevaccineerde personen met en zonder circulerende antistoffen tot 16 jaar na de laatste vaccinatie

Materiaal en methoden

- Uit de vorige studie selectie van 48 studenten vlg AS titers:
  - Lage groep: 24 studenten met AS titers <230 titers
  - Hoge groep: 24 studenten met AS titers >500 titers

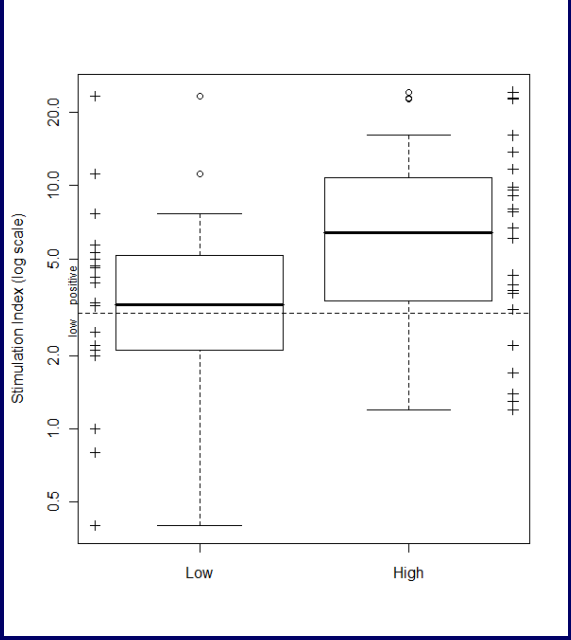
- Lymfoproliferatie test:
  - Zoektocht naar T cellen die geactiveerd worden in aanwezigheid van bofvirus
  - Resultaten uitgedrukt als stimulatie index (SI)
    Positief antwoord als de SI ≥ 3

Resultaten

Lymfoproliferatie in beide studie groepen volgens bof-antistoftiter status

	Low Ab titer	High Ab titer
SI < 3°	45.8%	20.8%
SI ≥ 3°	54.2%	79.2%
Mean SI*	4.47 ± 4.68	8.31 ± 7.05

° p = 0.12
* p = 0.032



Lymfoproliferatie volgens het aantal vaccin dosissen:
- 1 dosis: 61.5% had SI ≥ 3
- 2 dosissen: 72.7% had SI ≥ 3

Discussie

T cel immuniteit of cellulaire immuniteit blijft langer aanwezig in vergelijking met antistoffen, zelfs na 1 vaccin dosis

Epidemieën kunnen voorkomen ondanks de aanwezigheid van bofspecifieke T cellen

Hoe zit het dan met geheugen B cellen?

4. Detectie van bof-specifieke geheugen B cellen

Zijn geheugen B cellen langdurig aanwezig, Zelfs als de antistoffen verdwenen zijn?

Materiaal en methoden

- Voor 6 personen, bij wie humorale en cellulaire immuniteit werden bepaald, werd de productie van bof-specifieke AS door PBMC in een Humaan-PBL-SCID model geëvalueerd
- 3 personen met lage AS-titers en 3 personen met hoge AS-titers
- Per pers: 3 NOD-SCID muizen
- In elke muis werd witte bloedcellen in de milt ingespoten
- Op dag 7, 10 en 13 werd, indien mogelijk bloed getrokken
- Bof-specifieke antistoftiters werden bepaald met dezelfde methode als bij de studenten gebruikt werd.

Resultaten

Donor anti-bof AS antwoord en in vivo opgewekte bof AS antwoord in de muis

Donor #	IgG SI	Muis #	d7	d10	d13
68	<230	1	<230	<230	<230
	4.6	2	<230	<230	
		3	<230	<230	
110	<230	1	<230	<230	<230
	5.0	2	<230	<230	<230
		3	<230	<230	
157	<230	1	<230		
	0.8	2	<230	<230	
		3	<230	<230	
49	7300	1	<230	<230	
	6.7	**2**	<230	**950**	
		3	<230	<230	**360**
90	6000	**1**	<230	**1100**	
	4.3	**2**	<230	<230	**250**
		3	<230	**430**	
97	5700	**1**	<230	**320**	
	9.6	**2**	<230	**1100**	
		3	<230	<230	

Discussie

Relatie met humorale immuniteit

- Kunnen aantonen dat memory B cellen die opgewekt werden door vaccinatie, ook bof-specifieke antistoffen kunnen produceren
    - AS aanwezig in donor ⇨ inductie van AS in 7/9 muizen
    - Geen AS aanweizg in donor ⇨ geen AS inductie

Relatie met T cel immuniteit

- De aanwezigheid van T cel immuniteit heeft geen invloed op de inductie van antistoffen ontwikkeling in de muis, vermits 2 van de 3 donoren een positieve lymfoproliferatie-test hadden

Personen zonder circulerende antistoffen hebben mogelijk een verhoogd risico om bof door te maken bij contact met het wilde virus

5. Populatie bescherming

MBR-vaccinatiegraad in 3 verschillende leeftijdsgroepen in Vlaanderen in 2005 en in 2 leeftijdsgroepen in 2008

MBR vaccinatiegraad in Vlaanderen

2-staps steekproef methode (EPI-WHO)

- Bezoek door getrainde interviewers thuis om de vaccinatie gegevens te controleren

- Afnemen van vragenlijst ivm factoren voor niet-vaccinatie

- Indien er geen gegevens waren, werden deze bij andere vaccinatoren opgevraagd

MBR vaccinatiegraad in Vlaanderen

Vergelijking van MBR vaccinatiegraad in verschillende leeftijdsgroepen in 2005 and 2008

	2005	2008
Peuters (18-24 m) (n= 1354 en 915)	94.0	96.6
Schoolkinderen (7-8 jr) (n = 782)	88.0	-
Adolescenten 1e dosis	80.6	88.1
Adolescenten 2e dosis	83.6	90.6
Adolescenten 2 dosissen (13-14 jr) (n = 1344 end 1319)	74.6	83.5

MBR vaccinatiegraad in Vlaanderen

Risicogroepen?

- Peuters uit grote gezinnen en jongeren uit gezin >5 kinderen
- Peuters en jongeren van gescheiden ouders
- Kinderen en jongeren van niet-Belgische ouders
- Kinderen en jongeren van ouders met lage opleiding en/of werkzoekend
- Kinderen en jongeren uit gezinnen met laag gezinsinkomen
- Jongeren die hun 1e jaar SO overdoen
- Jongeren uit buitengewoon onderwijs

Bedenkingen bij eliminatie van bof

Final check of successful eradication

Recente epidemieën van bof in populaties met hoge 2-dosis MBR-vaccinatiegraad

Immunogeniciteit van bof vaccins

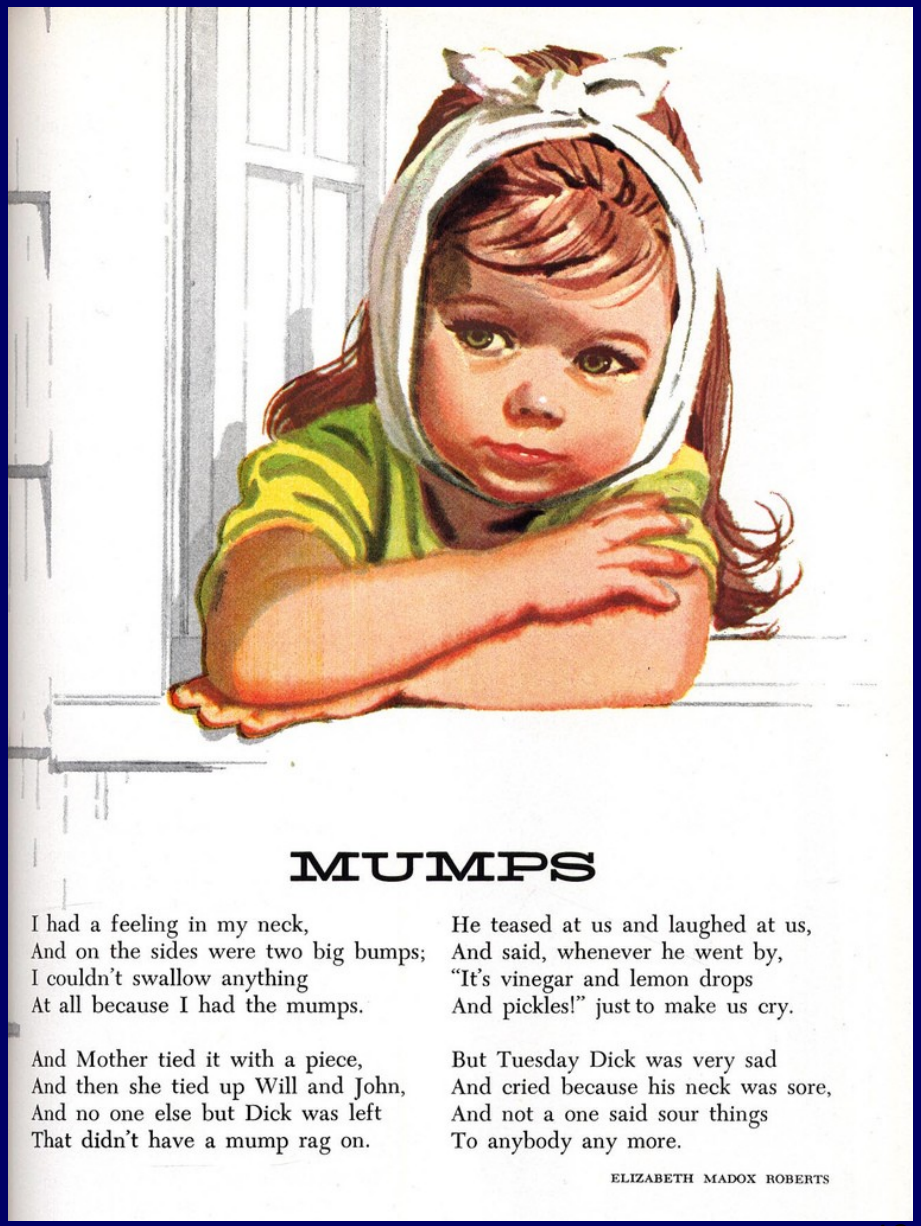
- Bof vaccins induceren initieel een goed immuun antwoord , maar de lange termijn bescherming duurt minder lang dan gedacht
- Afnemen van antistoffen komt voor na zowel 1 dosis als na 2 dosissen
- Cellulaire immuniteit blijft langer aanwezig, maar zijn rol in bescherming lijkt beperkt
- Immuun geheugen lijkt niet meer aanwezig als antistoffen verdwenen zijn

Impact van vaccinatie graad

- Populatie bescherming tegen bof wordt bereikt als de vaccinatiegraad met een efficiënt vaccin hoog genoeg is (≥95%)
- Effectiviteit ↓ met ↑ tijdsinterval sinds laatste vaccinatie, zelfs na 2 vaccin dosissen, zoals bevestigd in de epidemie in de UK
- Een 2-dosis coverage van 87% was niet genoeg om een epidemie te verkomen bij dubbel-gevaccineerde studenten die ± 14 jaar geleden gevaccineerd waren (US epidemie, 2006)
- Vlaanderen? Rekening houden met mogelijk risico op epidemieën van bof in collectieve omgeving (vb. universiteit, leger)

Toekomst?

- Stijging van de 2-dosis vaccinatie coverage bij adolescenten
- Nauwkeurige monitoring van alle nieuwe gevallen van parotitis
- Verder onderzoek naar immunologische markers van immuniteit tegen bof
- Ontwikkeling van meer immunogene bofvaccins
- Mogelijke implementatie van een 3^{e} dosis bofvaccin



MUMPS

I had a feeling in my neck,
And on the sides were two big bumps;
I couldn't swallow anything
At all because I had the mumps.

And Mother tied it with a piece,
And then she tied up Will and John,
And no one else but Dick was left
That didn't have a mump rag on.

He teased at us and laughed at us,
And said, whenever he went by,
"It's vinegar and lemon drops
And pickles!" just to make us cry.

But Tuesday Dick was very sad
And cried because his neck was sore,
And not a one said sour things
To anybody any more.

ELIZABETH MADOX ROBERTS